

病院でよく診る感染症と抗菌薬適正使用 ～血流感染症・CDI～



宮崎大学医学部附属病院 薬剤部 平原 康寿

1. 感染症と抗菌薬
2. 5大感染症と抗菌薬適正使用
3. 血流感染症
4. Clostridioides difficile感染症



感染症とは

「薬の基本とはたらきがわかる 薬理学」 (羊土社)

感染症とは、**病原体**が体に侵入し、発熱、痛み、倦怠感、炎症など様々な**症状が出る病気**のことをいいます。

病原体は大きさや構造によって**細菌、ウイルス、真菌、寄生虫**などに分類されます。

体内のどこで感染症が起きているかによって、

肺炎、尿路感染症、菌血症、髄膜炎などに診断が付けられる。



感染症の判断

発熱のみ ≠ 感染症 菌検出のみ ≠ 感染症

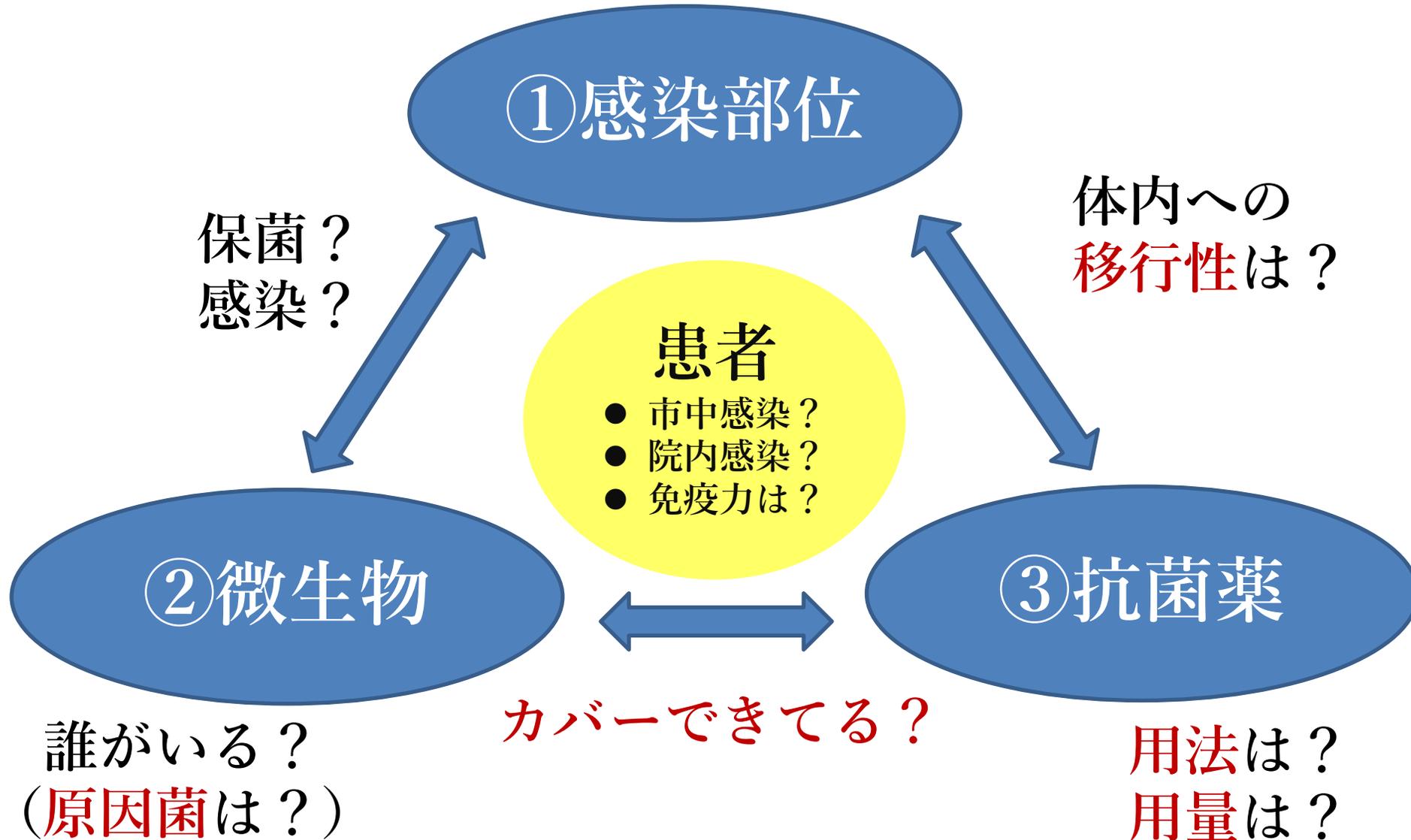
発熱の原因

感染症

悪性腫瘍、心筋梗塞
白血病・リンパ腫
膠原病・自己免疫疾患
薬剤熱、脱水、腸炎
Etc...

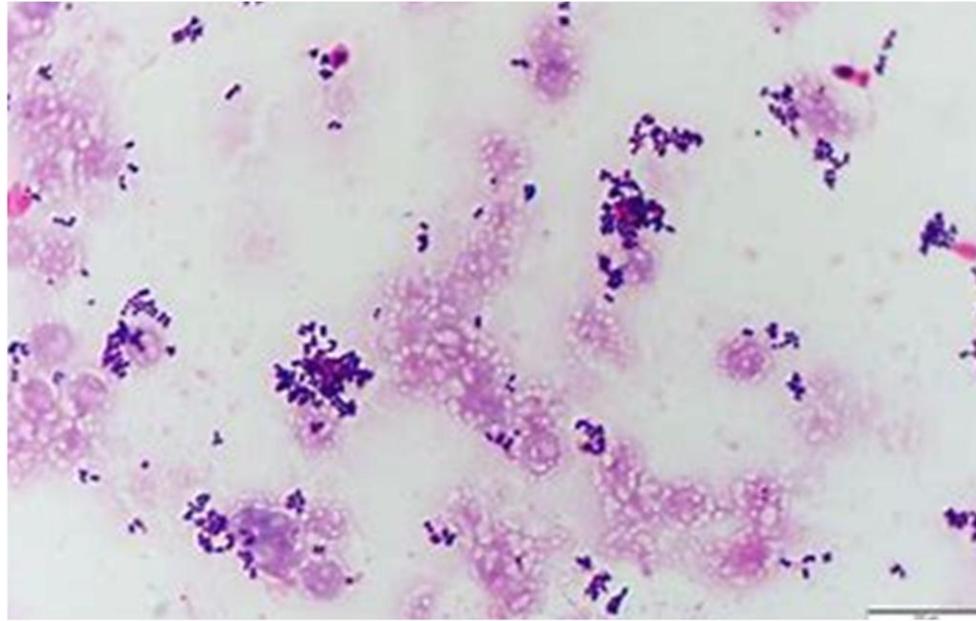
感染症の見極め (診断) が最初の一步

どこが感染しているのか？



微生物の分類

球菌 (coccus) : 球状



グラム陰性

嫌気性菌

・グラム染色での判断や培養による検出が難しい

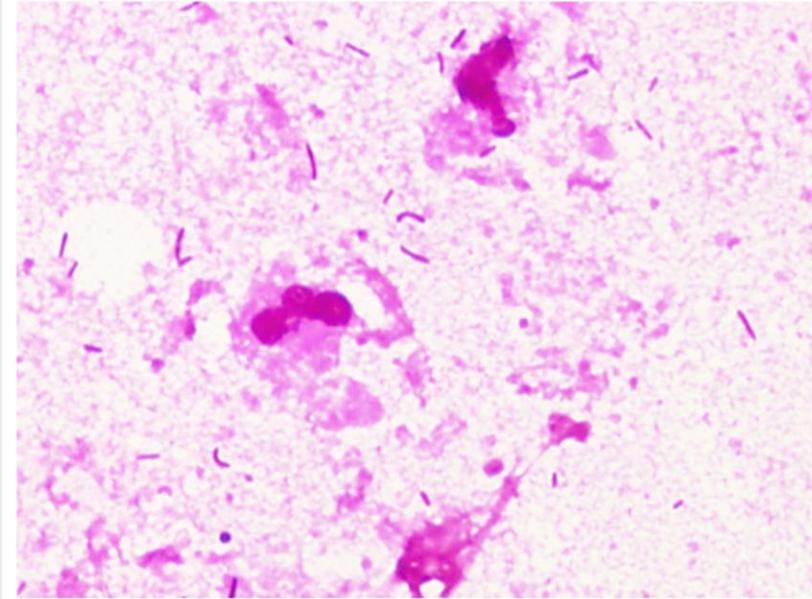
・酸素下環境が苦手

バクテロイデス属 (*Bacteroides spp.*)

フソバクテリウム (*Fusobacterium nucleatum*)

プレボテラ (*Prevotella melaninogenica*)

桿菌 (rod) : 棒状



[SPACE]

★セラチア属 (*Serratia spp.*)

シュドモナス属 (*Pseudomonas spp.*)

アシネトバクター属 (*Acinetobacter spp.*)

★シトロバクター属 (*Citrobacter spp.*)

★エンテロバクター属 (*Enterobacter spp.*)

Burkholderia Cepacia

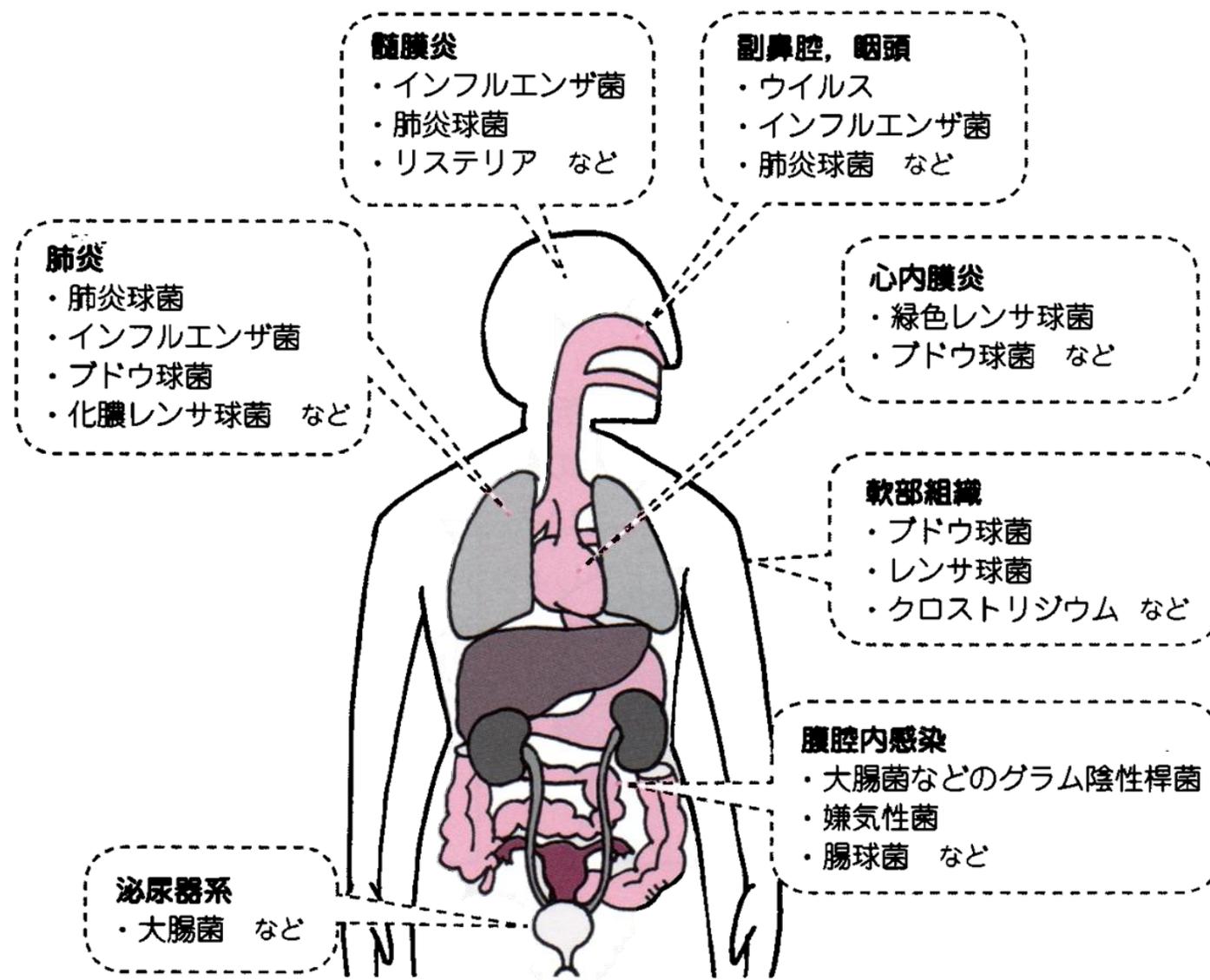
サルモネラ属 (*Salmonella*)

Stenotrophomonas maltophilia

カンピロバクター属 (*Campylobacter spp.*)

感染症の主な原因菌

八木哲也 著 「抗菌薬・抗微生物薬の選び方・使い方」より一部改変



細菌検査の考え方（起炎菌の判定）

区分	説明	抗菌薬治療
感染症	発症（発病）すること	必要
保菌 定着	菌の検出はあるが、 <u>症状はない</u>	不要
感染	病原体がとり付くこと （不顕性感染）	要判断

抗菌薬とは、**細菌を壊したり、増えるのを抑えたりする薬**のことを指します。

抗菌薬は**細菌**の仕組みを利用した薬のため、**細菌以外の病原体（ウイルスや真菌など）**が原因となる感染症には効果を**期待できません**。

抗菌薬は、**感染症**を治療する目的で使用する

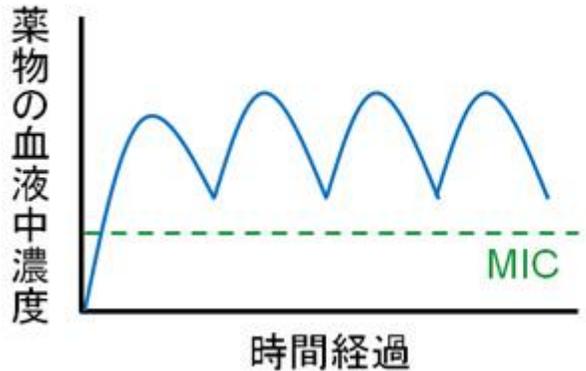
系統	1940年代	1950年代	1960年代	1970年代	1980年代	1990年代	2000年代	2010年以降
ペニシリン	ペニシリン		アンピシリン オキシサリン	アモキシシリン	ピペラシリン アモキシシリン・クラブ ラン酸	アンピシリン・スルバク タム	ピペラシリン・タゾバク タム	
セフェム			セファロチン	セファゾリン セファレキシム	セファクロル セフメノキシム セフメタゾール セフォチアム セフォタキシム セフォペラゾン セフトリアキソン セフタチジム セフポドキシム ラタモキセフ フロモキセフ セフォペラゾン・スルバ クタム セフテラム	セフジニル セフピロム セフエピム セフォゾプラン セフジトレン セフカペン セフジトレン		セフトロザン・タゾバク タム セフィデロコル
カルバペネム					イミペネム	パニペネム メロペネム	ドリペネム ピアペネム テビペネム	イミペネム・レレバクタ ム
ペネム						ファロペネム		
ペプチド					ポリミキシンB			
モノバクタム					アズレオトナム			
ホスホマイシン					ホスホマイシン			
キノロン			ナリジクス酸		ノルフロキサシン オフロキサシン シプロフロキサシン	トスフロキサシン スパルフロキサシン レボフロキサシン	ガチフロキサシン パズフロキサシン ブリルフロキサシン モキシフロキサシン ガレノキサシン シタフロキサシン	ラスクフロキサシン
マクロライド		エリスロマイシン		ジョサマイシン	ロキタマイシン	クラリスロマイシン ロキシスロマイシン	アジスロマイシン	フィダキソマイシン
リンコマイシン				クリンダマイシン				
テトラサイクリン				ミノマイシン ドキシサイクリン				
アミノグリコシド		ストレプトマイシン カナマイシン		ゲンタマイシン トブラマイシン	アミカシン イセパマイシン	アルベカシン		
サルファ剤				ST合剤				
クロラムフェニコー ル		クロラムフェニコール						
グリコペプチド					バンコマイシン	テイコプラニン		
ストレプトグラミン							キヌプリステン・ダルボ プリステン	
オキサゾリジノン							リネゾリド	テジゾリド
リポペプチド							ダプトマイシン	
ケトライド							テリスロマイシン	
その他		コリスチン	メトロニダゾール		ポリミキシンB			チゲサイクリン ベズロトクスマブ

時間依存性と濃度依存性

時間依存性

濃度を高めても殺菌作用は弱く、細菌に触れる時間を延ばすことで殺菌作用を示す。

○ 時間依存性の抗菌薬



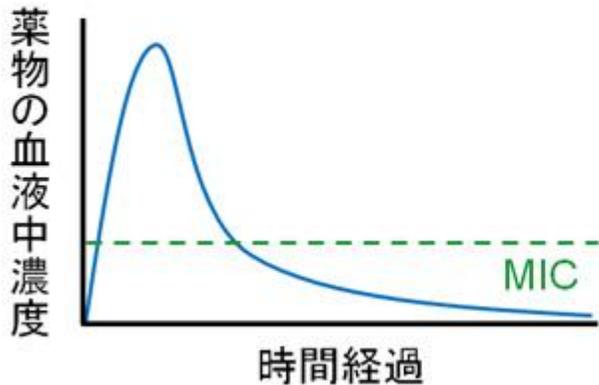
濃度が高くても薬の作用が頭打ち
↓
MIC以上の濃度を保たせることが重要

β-ラクタム系
(ペニシリン、セフェム)
マクロライド系

濃度依存性

濃度が高いほど殺菌作用を示す。

○ 濃度依存性の抗菌薬



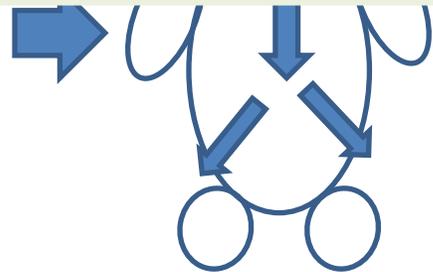
血中濃度が高いほど薬の作用も強くなる
↓
一回の投与量を最大化させる

キノロン系
アミノグリコシド系

PK (薬物動態) 〔 Pharmacokinetics 〕

移行性

D

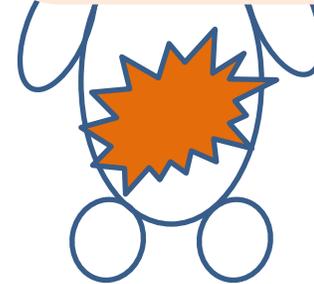


分布は…？
代謝は…？
排泄は…？

局所（ターゲット）での濃度
C_{max} · AUC · T_{1/2}

PD (薬力学) 〔 Pharmacodynamics 〕

抗菌活性



副作用の程度は…？

抗菌活性
MIC

各臓器への移行性

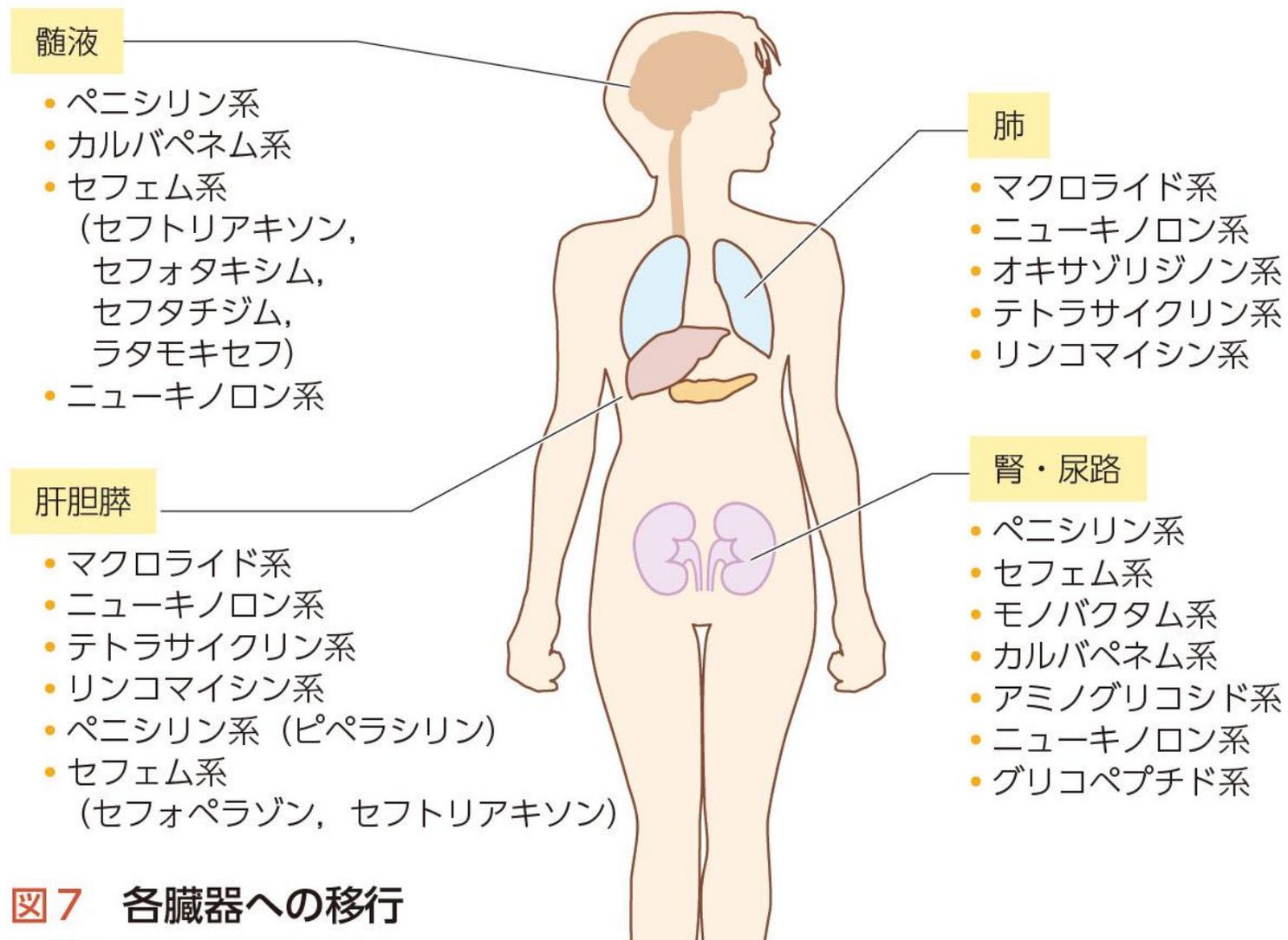
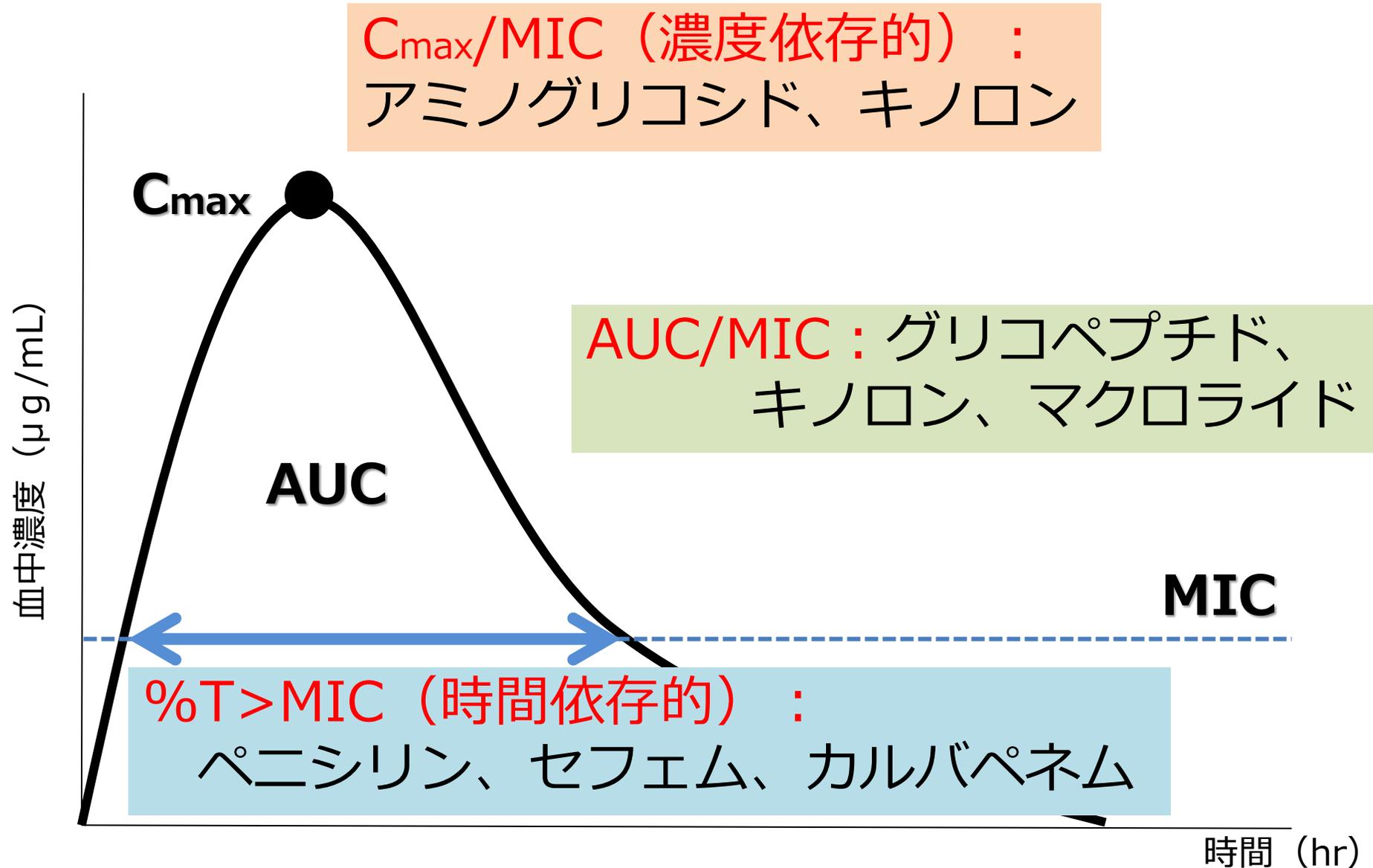


図7 各臓器への移行

移行性の高い抗菌薬を示す

PK-PDパラメーター



PK-PDを考慮すると臨床結果が変わるのか？

	入院期間 (日数)*	無効症例数 (%)	死亡症例数 (%)
<u>PK-PD解析実施群</u>	11 (7~16)	39/223 (17.5%)	11 (4.9%)
PK-PD解析非実施群	16 (9~23)	147/457 (31.9%)	46 (10.1%)

*感染症と診断されてからの日数

条件

アミノグリコシド系

$C_{max}/MIC \geq 8$

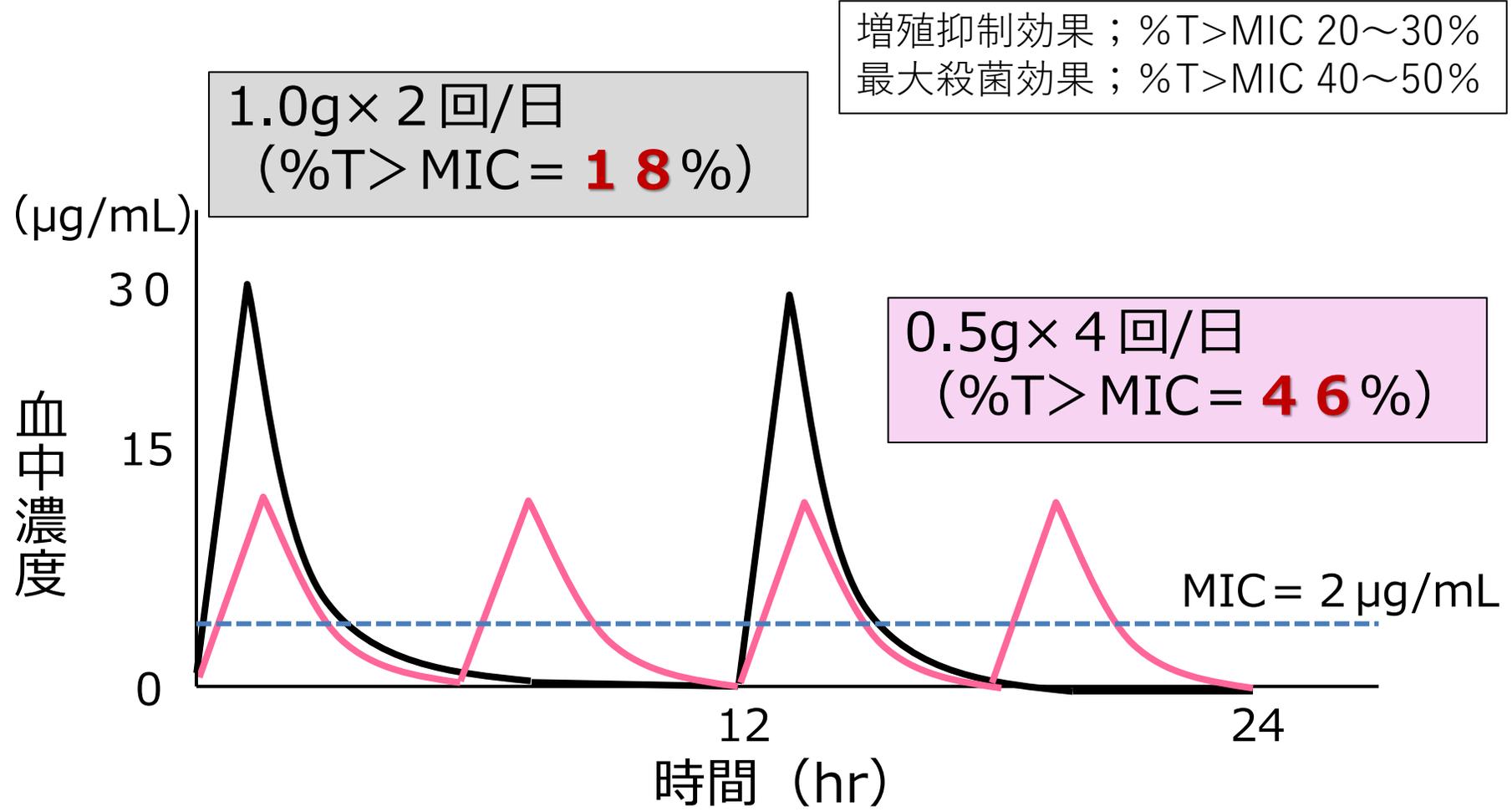
ニューキノロン系

$C_{max}/MIC \geq 10$

β ラクタム系

Time above MIC (%) ≥ 70

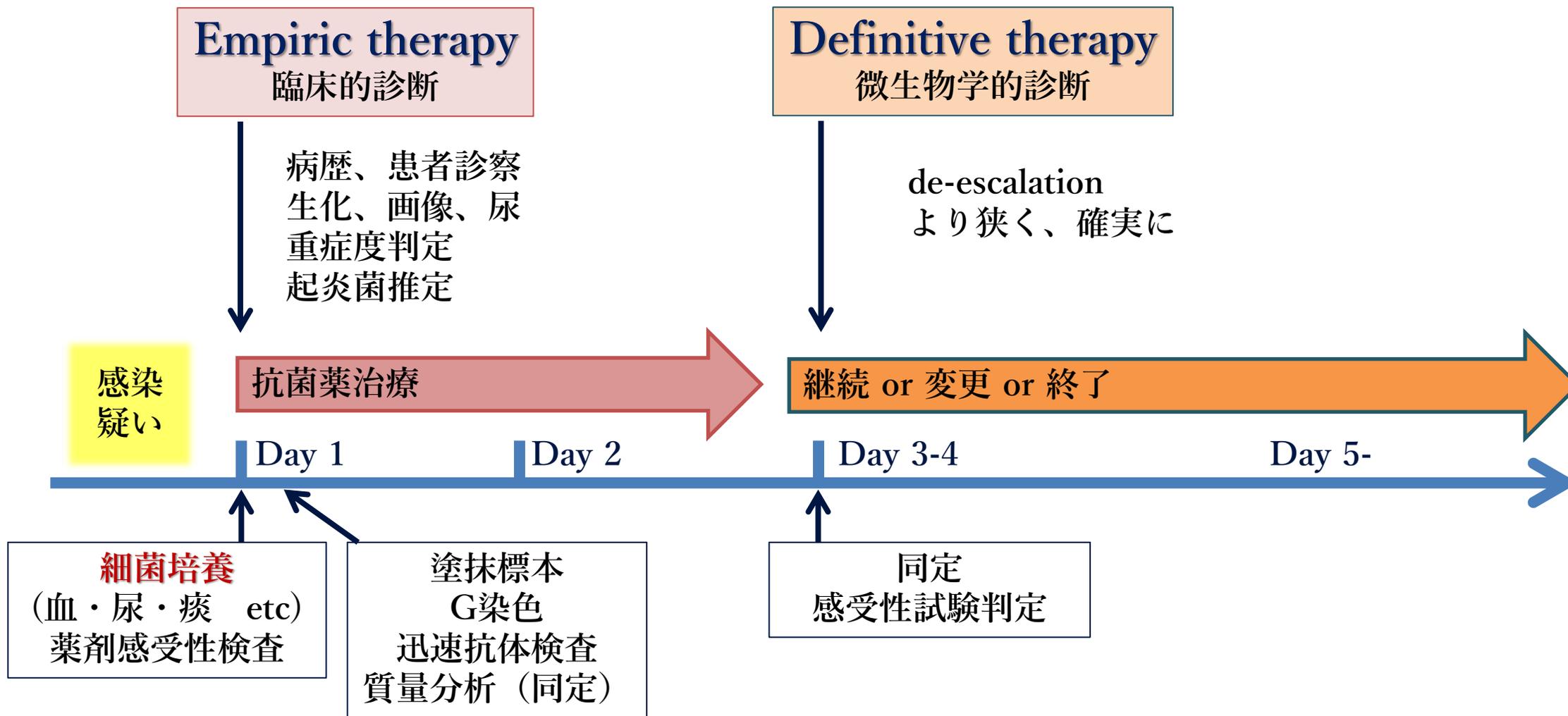
MEPMの投与量・投与回数の違いによる%T>MICの変化



**1日投与量が同量でも、
投与回数の調節により%T>MICを増加できる**

感染症診療は2段階の流れで行われる

「薬の基本とはたらきがわかる 薬理学」 (羊土社)



細菌培養検査はいつ行うのか？

★Diagnostic Stewardship (DS：診断支援)

タイミング	ポイント
抗菌薬 投与前	最重要 ：投与後は菌が検出されにくくなる
感染 疑い 発生時	発熱・炎症反応上昇 ・局所症状が出たら速やかに
適切な検体	血液：敗血症疑い 尿：尿路感染疑い 喀痰・膿：呼吸器／創感染
再提出	検体不適（唾液混入等）、治療効果判定や再燃疑い時

「抗菌薬投与前に、感染が疑われたら速やかに、適切な部位から提出する」



5大感染症

呼吸器感染症
(肺炎・VAP)

尿路感染症
(UTI、CAUTI)

血流感染・カテ感染症
(CRBSI)

手術部位感染
(SSI)

消化管感染症
(*Clostridioides difficile*)

非感染症

薬剤熱、悪性腫瘍

脱水、腸炎

膠原病・自己免疫

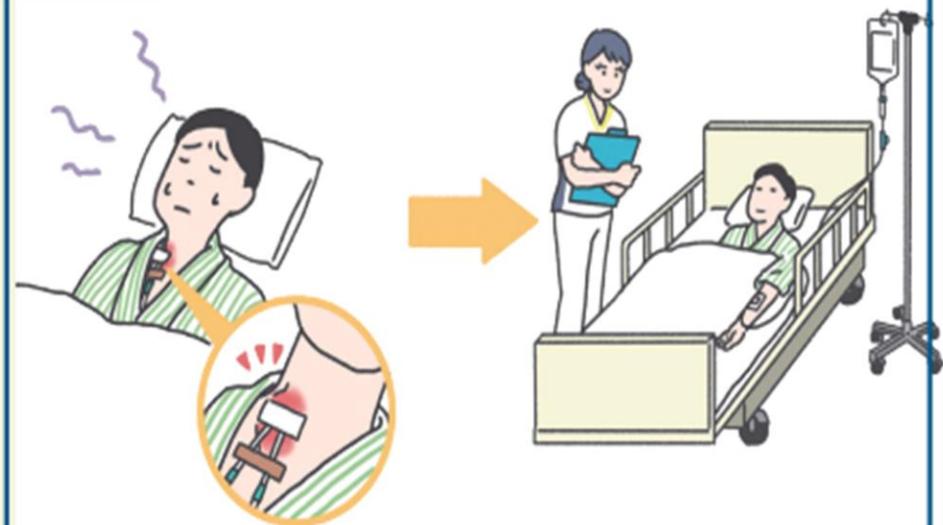
疾患

静脈血栓、血腫

痛風、心筋梗塞

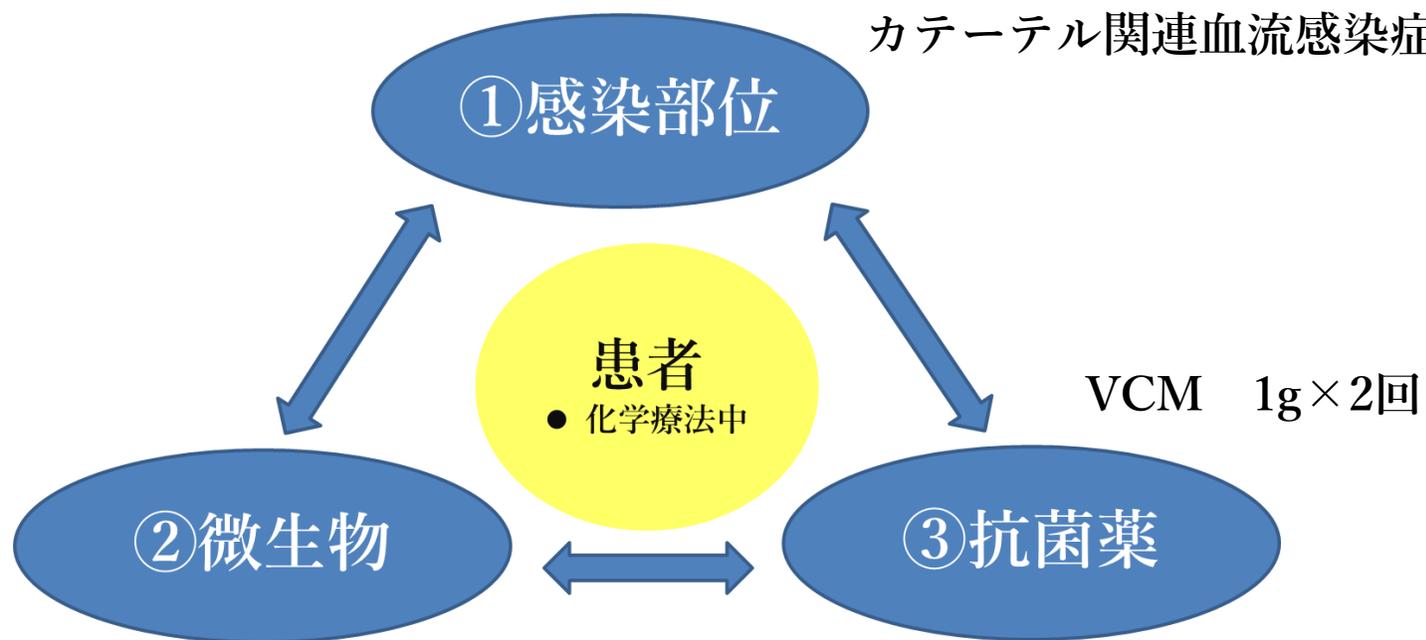
カテーテル関連血流感染症が疑われる患者

事例 3



- 42歳 男性
- 既往歴 急性骨髄性白血病
- 抗がん剤治療後、38.6度の発熱と悪寒、炎症反応の上昇を認めた。CVカテ挿入部に発赤を認め、カテーテル関連血流感染症を疑った。カテ抜去後、血液培養2セットとカテ先培養が提出された。グラム染色より黄色ブドウ球菌が疑われた

カテーテル関連血流感染症



細菌培養（抜去したカテ先、血液培養2セット）
黄色ブドウ球菌（MRSA？ MSSA？）

カテーテル関連血流感染症が疑われる患者

CRBSI : catheter related blood stream infection

血管内にカテーテルが挿入されている患者で、発熱、悪寒など敗血症的症状を呈する。**カテ刺入部の発赤**がみられる。

カテ感染を疑う場合、**カテ抜去が原則**であり、**カテーテルおよび末梢からの血培採取**を行う。

主な原因微生物

グラム陽性菌：CNS（MR-CNSを含む）、*Staphylococcus*属（MRSA、MSSA）
*Candida*属、*Enterococcus*属

グラム陰性菌：*E.coli*、*Klebsiella*属、*Enterobacter*属、緑膿菌

- * 特に悪性腫瘍患者においては、グラム陰性桿菌、*E.faecium*の検出率が高い
- * カテーテル抜去のみで解熱する場合もある
- * 血液培養採取時のコンタミの判断も重要（汚染率のモニタリング）
- * 治療期間は7~14日間が基本（*微生物によりやや異なる）
- * 心内膜炎や骨髄炎の場合は2か月前後の長期投与の場合もある

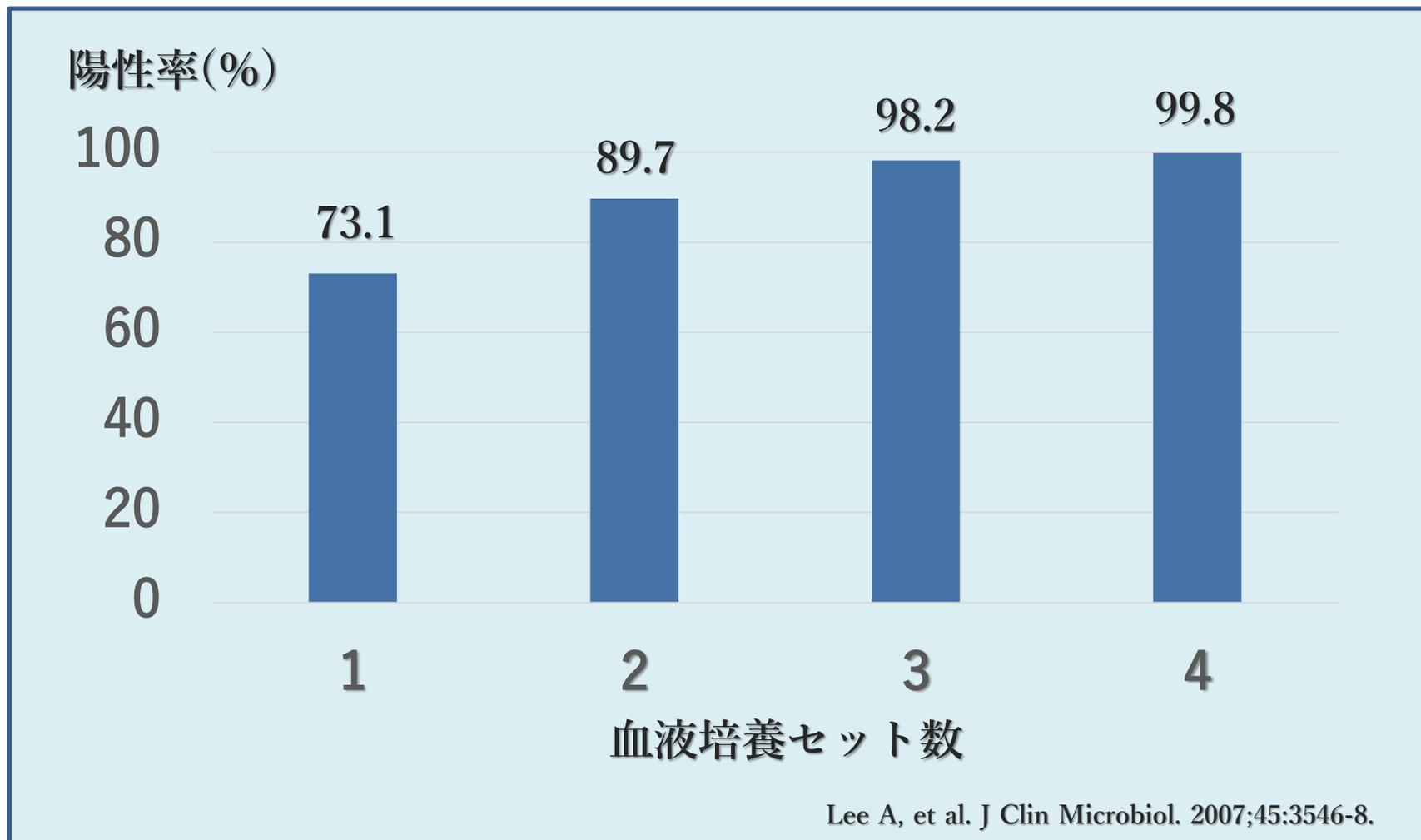
カテーテル関連血流感染症



選択順位	薬剤	併用	備考
第一選択	薬剤：DAP点滴静注 用量：1回6mg/kg・1日1回 または 薬剤：VCM点滴静注 用量：1回1g（または15mg/kg）・1日2回	下記のいずれか ◆ 第4世代セフェム系薬点滴静注 ◆ カルバペネム系薬点滴静注 ◆ TAZ/PIPC点滴静注 +下記のいずれか ◆ MCFG点滴静注 ◆ CPFPG点滴静注 ◆ FLCZ点滴静注 ◆ L-AMB点滴静注（代替薬F-FLCZ） ※Non-Albicans Candidaの多い地域ではMCFGまたはCPFPGを優先する	
第二選択	① 薬剤：LZD点滴静注 用量：1回600mg・1日2回	下記のいずれか ◆ PZFX点滴静注 ◆ CPFX点滴静注 ◆ LVFX点滴静注 +下記のいずれか ◆ MCFG点滴静注 ◆ CPFPG点滴静注 ◆ FLCZ点滴静注 ◆ L-AMB点滴静注（代替薬F-FLCZ）	

『血培は2セット』である理由

「fever work up」 = 血培2セット + 尿培
□感度を上げる = 陽性率の正確性



コンタミに注意

* 意図しない不純物が混ざりこんで汚染されてしまうこと。「汚染、汚濁」を意味する英語Contaminationに由来

微生物	真の菌血症 (%)	コンタミネーション (%)	判定不能 (%)
CNS (コアグララーゼ陰性ブ菌群) 皮膚、粘膜、上気道の常在菌	10	82	8
黄色ブドウ球菌	93	1	6
肺炎球菌	100	0	0
大腸菌	97	1	2
肺炎桿菌	95	1	4
緑膿菌	96	4	0
セラチア	93	0	7
嫌気性菌 (Bacteroides spp)	97	0	3
カンジダ	98	0	2

黄色ブドウ球菌と抗菌薬のスペクトラム

黄色ブドウ球菌 : Staphylococcus aureus

MSSA (メチシリン感受性)

MRSA

β-ラクタマーゼ (非産生)

β-ラクタマーゼ (産生)

ABPC



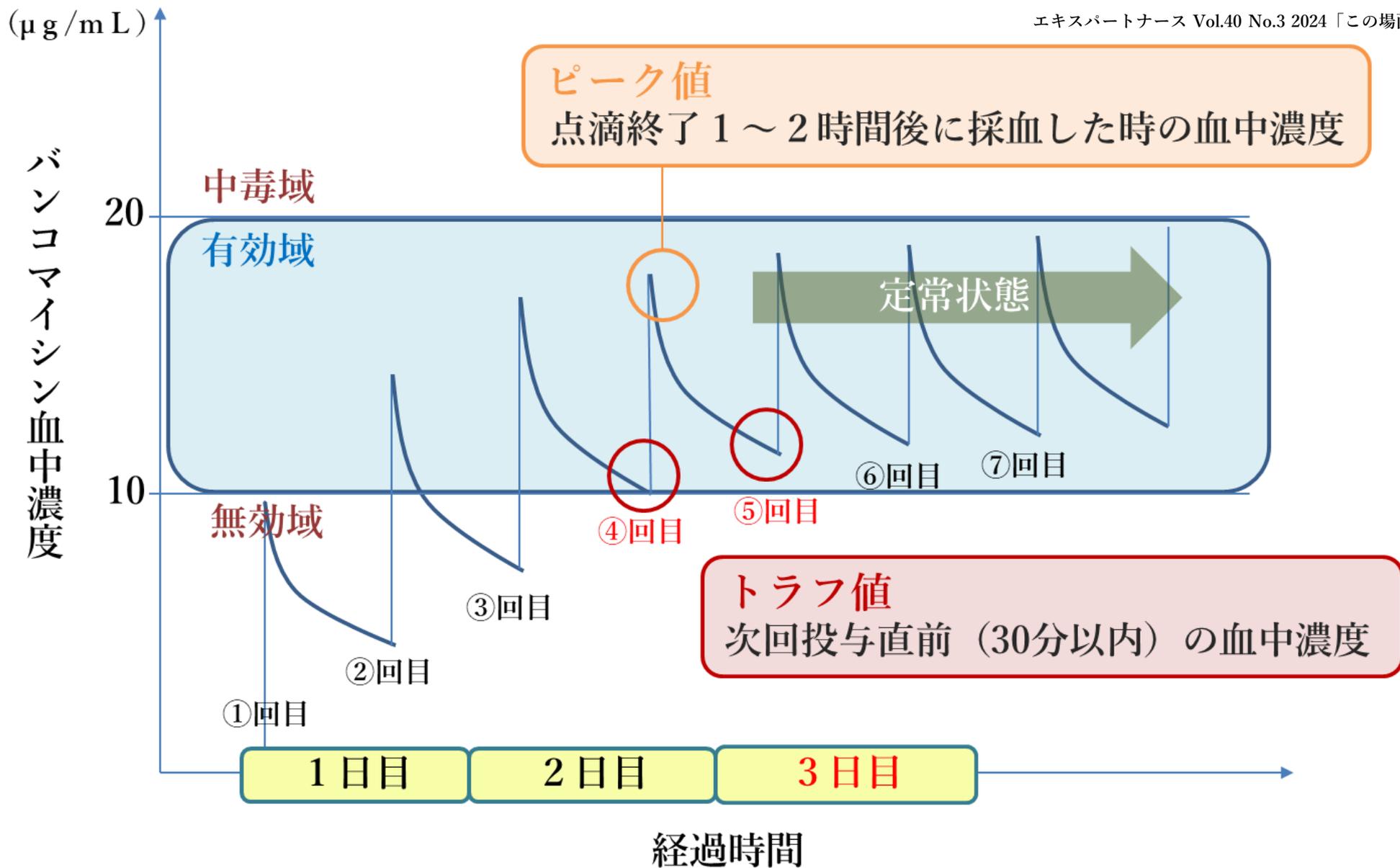
CEZ、**CLDM**、**(MEPM)**



VCM、**DAP**



血中濃度の推移、トラフ値、採血のタイミング



TDM推奨抗菌薬と採血のタイミング

「抗菌薬TDM実践ガイドライン2022」より作者作成
エキスパートナース Vol.40 No.3 2024 「この場面」のなぜがわかるくすりの知識

系統	抗菌薬	採血のタイミング
グリコペプチド系	バンコマイシン	ピーク値（点滴終了1～2時間後） トラフ値（次回投与前30分以内）
	テイコプラニン	トラフ値（次回投与前30分以内）
アミノグリコシド系	アルベカシン	ピーク値（点滴終了30分後） トラフ値（次回投与30分以内）
	ゲンタマイシン	
	ハベカシン	
	トブラマイシン	

病棟（看護部）との連携がポイント！

レッドマン（レッドネック）症候群

- ✓ アレルギー反応とは異なる非特異的ヒスタミン遊離反応
- ✓ 急速な点滴投与により、全身の紅斑と血圧低下症状を呈する
- ✓ 薬疹とは異なるため、回避することで次回以降も投与可能

回避方法

- **投与速度を遵守する**
- **500mgあたり、30分以上を目安に投与時間を延長する**

(例)	1回	500mg	→	30分以上かけて投与
	1回	1000mg	→	60分以上かけて投与
	1回	1500mg	→	90分以上かけて投与
	1回	2000mg	→	120分以上かけて投与

de-escalation 抗菌薬のスペクトルを広域から狭域へ切り替える方法
不要と判断した抗菌薬を中止する方法

『なぜ行うのか』

- ✓ 腸管内の常在菌叢の変化による CDIなどの抗菌薬関連の**有害事象を減少**する
- ✓ **薬剤耐性菌の発現**や誘導を抑える
- ✓ 高額な広域抗菌薬使用を抑制することによる**医療コストの削減**

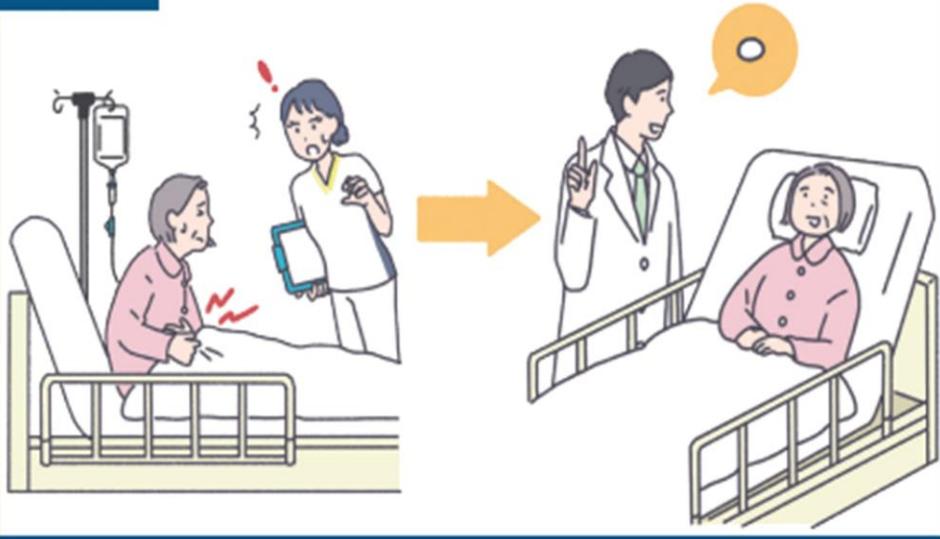
『いつするのか』

- ✓ 原因菌（起炎菌）の**感受性**が判明している
 - ・ 感受性判明まで48~72時間程度
- ✓ **患者の状態が改善傾向**
 - ・ 解熱、CRP・PCTの改善、循環動態の安定
 - ・ 原因菌が同定されない
 - ・ 重症度（敗血症、ICU入室）は関係なく可能

*Clostridioides difficile*感染症が疑われる患者

エキスパートナース Vol.40 No.3 2024 「この場面」のなぜがわかるくすりの知識

事例 5



- 72歳 女性
- 既往歴 高血圧、糖尿病
- 腎盂腎炎による敗血症性ショックのためMEPMで加療中。抗菌薬治療7日目以降に1日5~6回の頻回の下痢と、38.3度の発熱を認めた。
C.difficile検査よりCD抗原陽性、トキシン陽性と同定された。腎盂腎炎の経過は良好であったため、MEPMは中止し、CDI治療としてVCM散が開始となった。

- 芽胞を形成する、嫌気性グラム陽性桿菌。
- 熱、放射線、乾燥、高圧処理、薬剤に強い耐性を示す。
- 健常成人の5～10%、新生児の15～70%に無症候性保菌者がおり、土壌、水、家庭のペットなどの環境中にも存在する。
- 抗菌薬患者の20～30%に保菌が見られる。→特に広域抗菌薬使用時は注意！
- 施設内での発症患者からの直接伝播もしくは医療従事者を介した伝播が起こる。
- C.difficile infection(CDI)の症状は多彩であり、軽度の下痢症、Clostridioides difficile感染症(CDI)、イレウス、中毒性巨大結腸症、消化管穿孔、ショックなど。
- CDIの病原性には、「腸毒素のtoxin A」と「細胞毒のtoxin B」の2毒素が関与する。
- 近年は遺伝子欠損のため毒素を過剰に産生するbinary toxin産生株が注目される。
- 10,000患者入院日数あたりのCDI罹患率は、欧州5.5、米国7.4、アジア5.3、日本0.8～7.4。ICUに限ると22.2と高い。

CDIの発症・再発リスク因子

CDI(*C. difficile*感染症)の重要なリスク因子は抗菌薬の投与であり、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用や65歳以上の高齢者などもあります。



抗菌薬投与



長期入院



PPI投与



高齢者(65歳以上)



免疫抑制状態



消化管手術後



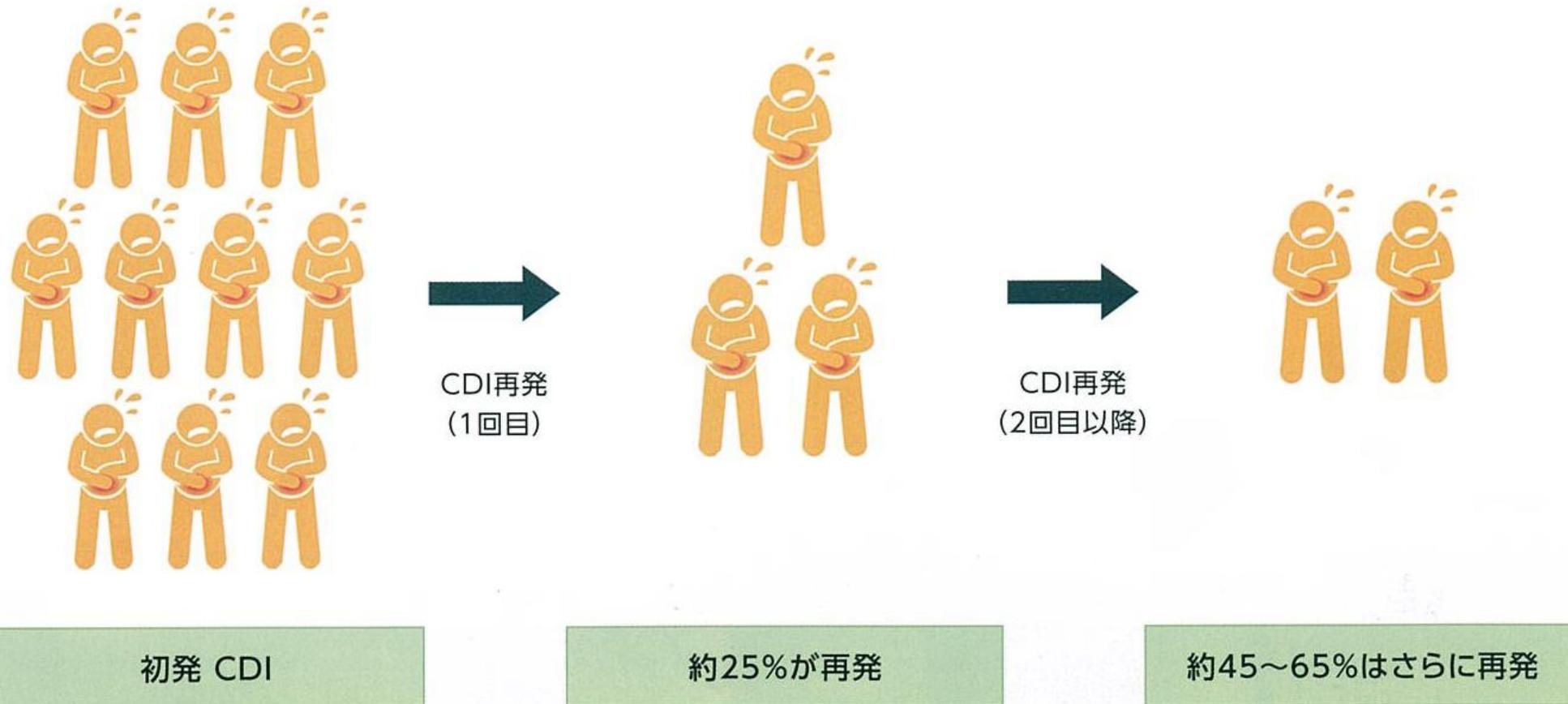
CDIの既往

クリンダマイシン
カルバペネム系薬
セファロスポリン系薬
フルオロキノロン系薬

*その他、経鼻チューブ挿入、肥満、ICU入室歴等もリスク因子となります

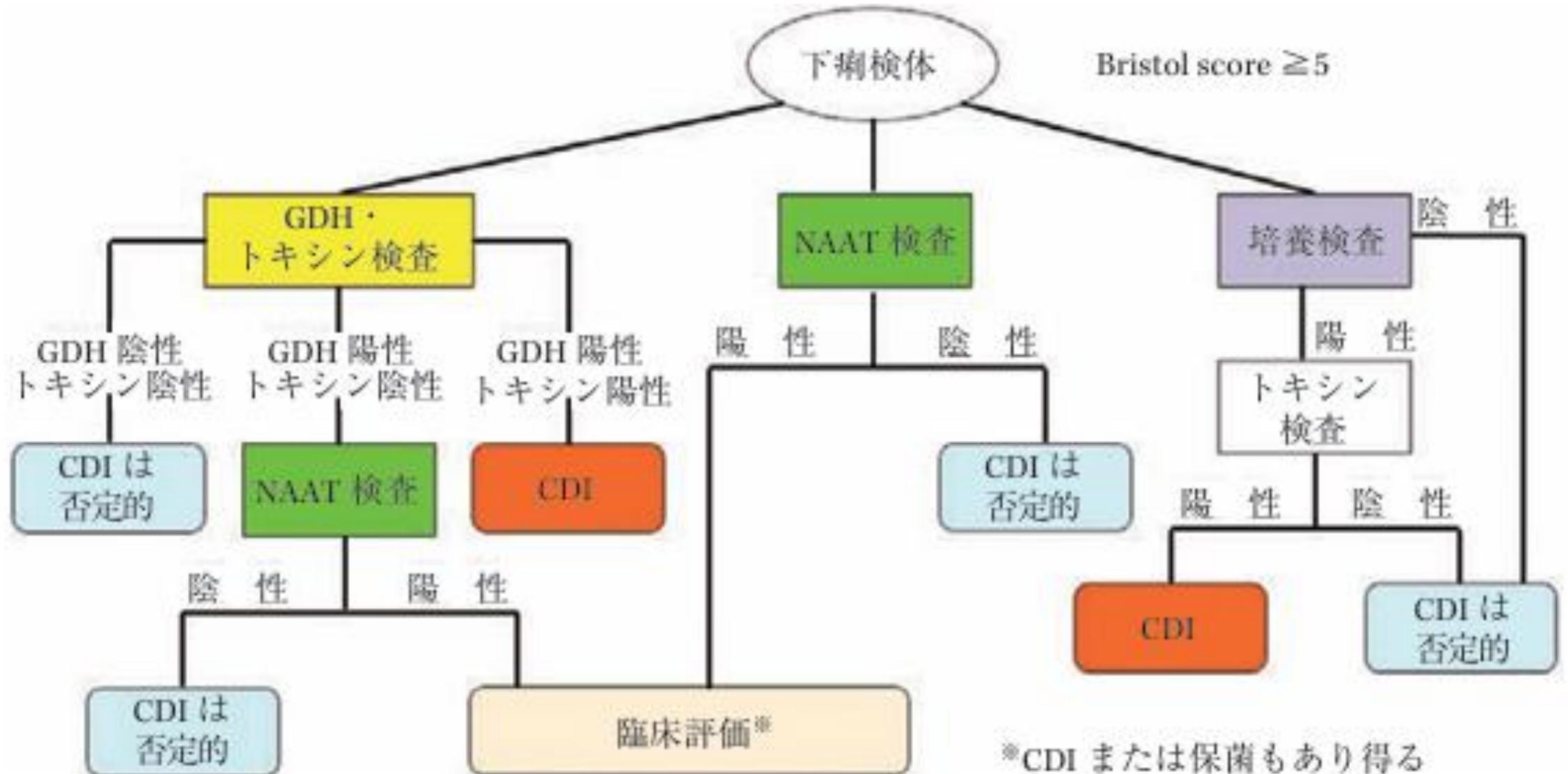
CDIの再発率

抗菌薬治療を受けたCDI患者のうち、約25%が再発を起こし、そのうち約45～65%がさらに再発を繰り返します。

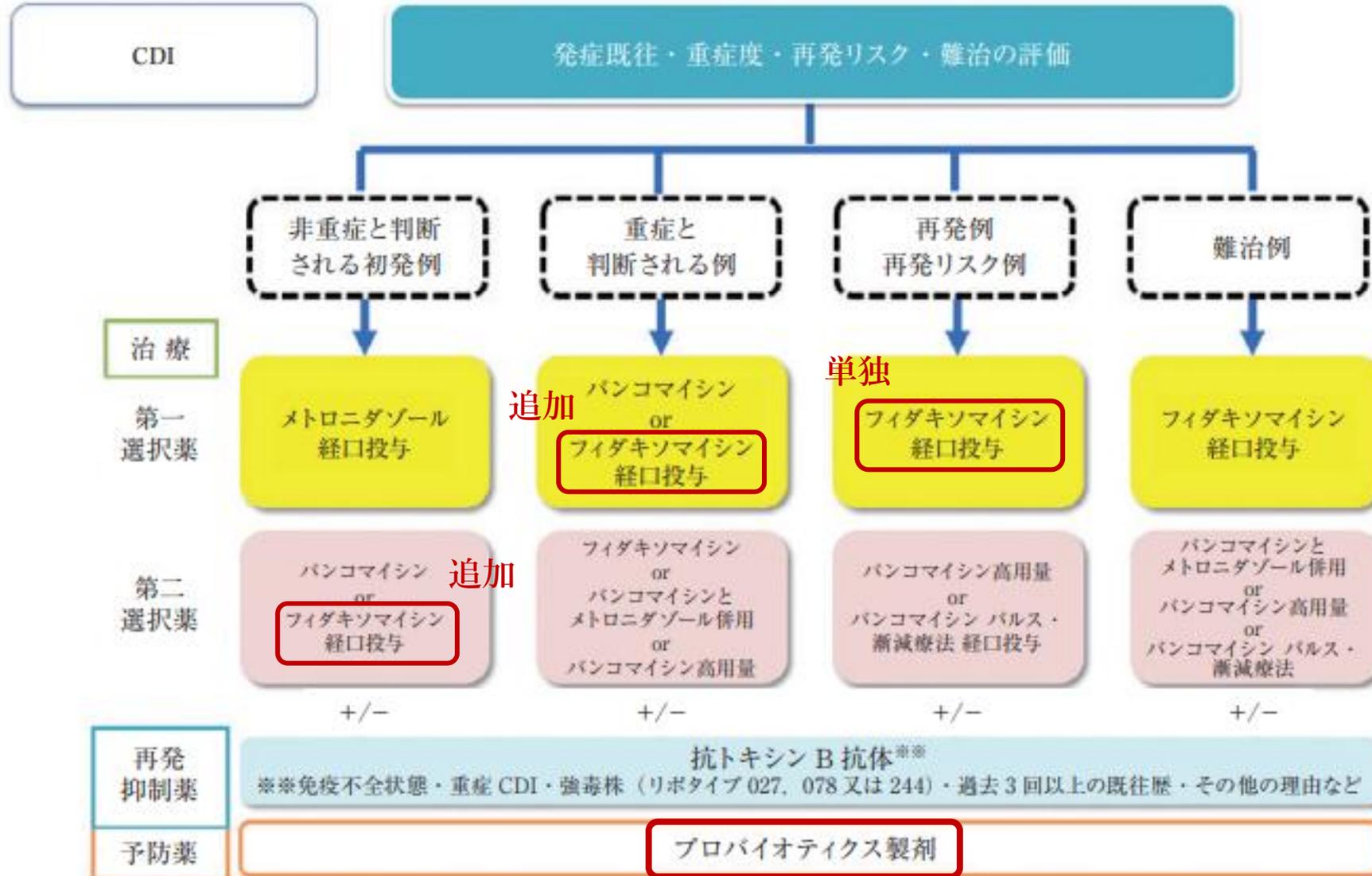


CDIの検査

「Clostridioides difficile感染症診療ガイドライン 2022」より一部改変



C. difficile 治療のフローチャート

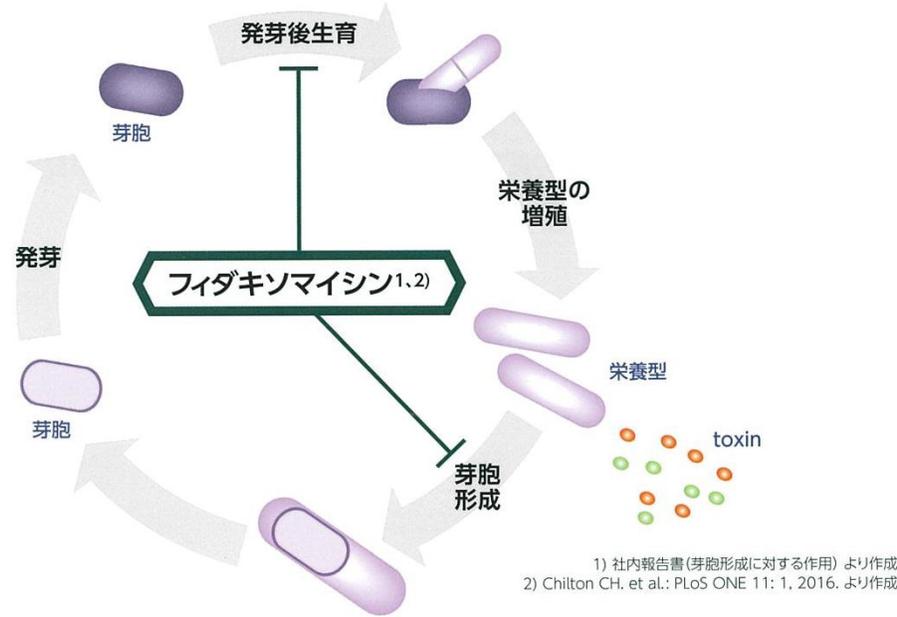


CDIの薬物治療

「フィダキソマイシン 総合製品情報概要」より一部改変
「Clostridioides difficile感染症診療ガイドライン 2022」より一部改変

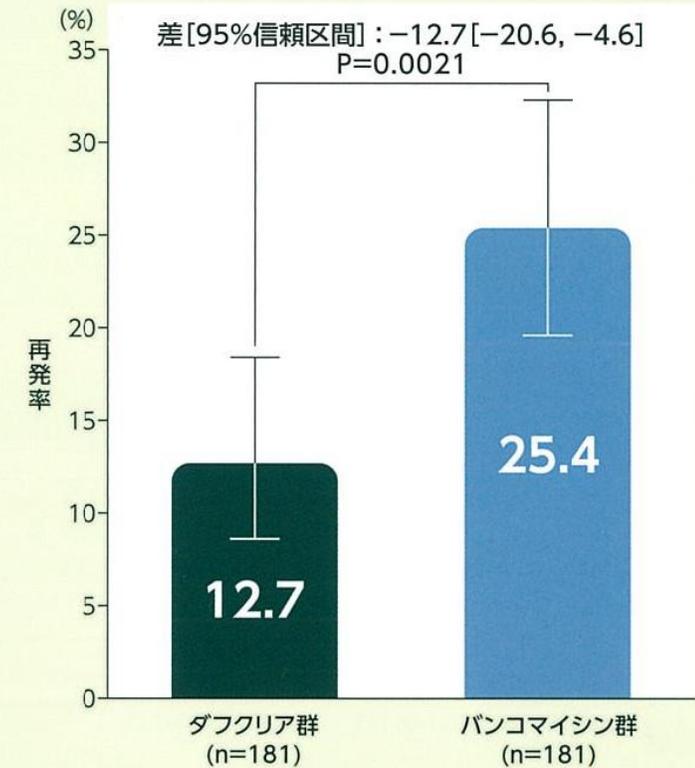
芽胞に対する作用

*C. difficile*は過酷な環境になると芽胞を形成し、生育に適した環境になると発芽し、増殖します。
フィダキソマイシンは、*C. difficile*の芽胞形成及び発芽後生育を抑制します。



	MNZ内服	VCM内服	FDX内服
1日薬価	217円	909~3,638円	8,033円
治療期間	10日間	10日間	10日間
用法用量	1回500mg 1日3回	1回125~500mg 1日4回	1回200mg 1日2回

【副次評価項目】再発率



エラーバーは95%信頼区間。
両側95%信頼区間の算出にはAgrestiが推奨する方法を用いた。
Pearsonのカイ二乗検定

後観察時又は投与開始10~11日後の中止時に以下の基準を満たす患者を「再発あり」とし、その割合を再発率とした。

- 無形便の排泄の頻度が最終投与日より増加し、便のtoxin検査でtoxin A又はtoxin Bが検出され、CDIに対する抗菌薬による再治療を要する。
- スクリーニング時検査が迅速検査のためtoxinの検出ができなかった場合は、非迅速キットを用いた確認検査を行う。

CQ：抗菌薬投与患者における CDI の予防にプロバイオティクス製剤は有用か？

推奨：CDI の発症リスクを有する患者において、プロバイオティクス製剤による
予防を推奨する。

推奨の強さ：実施することを弱く推奨する

CQ：プロバイオティクス製剤は CDI の治療に抗 C. difficile 薬の併用薬として有用か？

推奨：プロバイオティクス製剤は CDI の治療に有効とする十分なエビデンスはみら
れない。

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する。

CQ：プロバイオティクス製剤は CDI 治療後の再発を予防するか？

推奨：プロバイオティクス製剤は CDI の再発予防に推奨される十分なエビデンスは
みられない。

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する。

抗菌薬適正使用：Antimicrobial Stewardship

- 広域抗菌薬（カルバペネム、広域ペニシリン）や、新薬（キノロン、新規セフェム）を使わないことではない
 - ✓ **ターゲット**（外したくないもの）を明確にする
 - ✓ **耐性菌カバー**の必要性を検討する
 - ✓ **エビデンス**を確認する

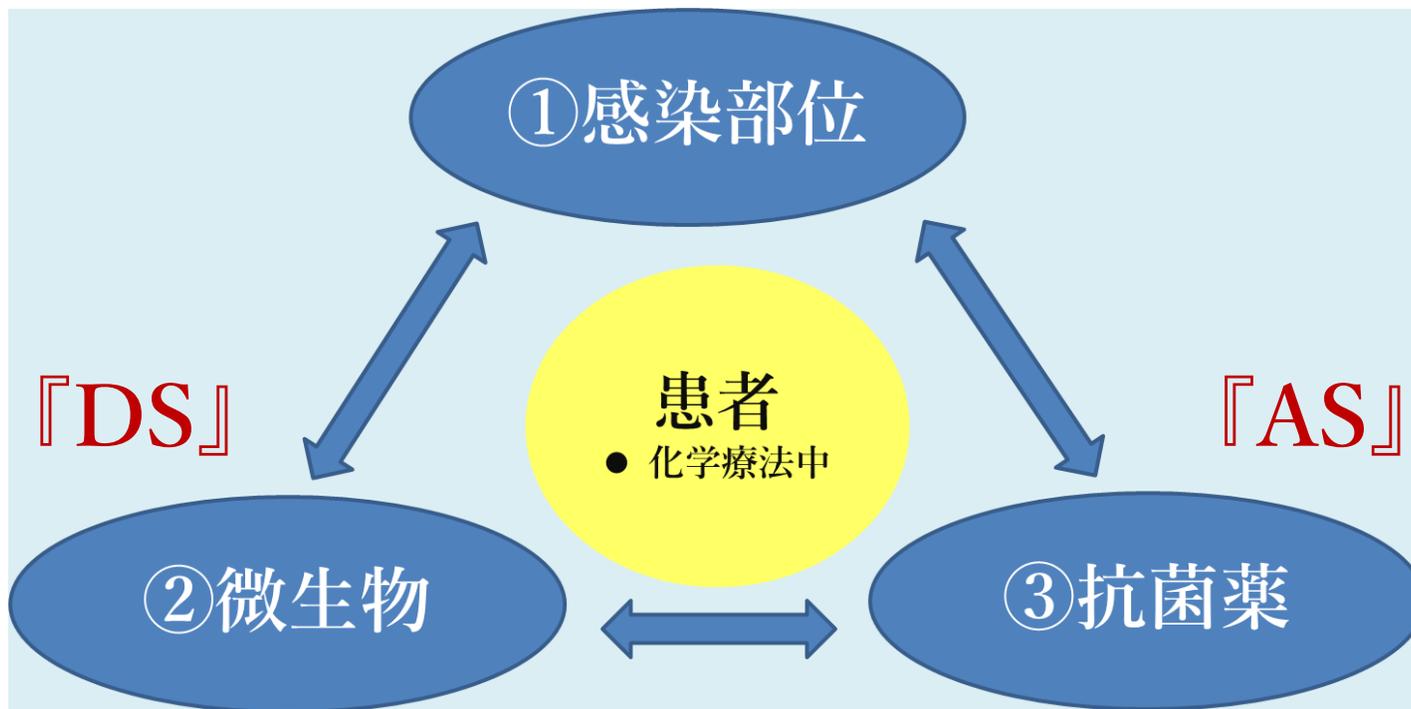
Antimicrobial stewardshipガイドライン

戦略を満たす要素

- 教育、ガイドラインとクリニカルパスの導入
- 培養に基づくDe-escalation
- 用量の適正化、非経口薬から経口薬へのスイッチ

系統	1940年代	1950年代	1960年代	1970年代	1980年代	1990年代	2000年代	2010年以降
ペニシリン	ペニシリン		アンピシリン オキサシリン	アモキシシリン	ピペラシリン アモキシシリン・クラブ ラン酸	アンピシリン・スルバク タム	ピペラシリン・タゾバク タム	
セフェム			セファロチン	セファゾリン セファレキシム	セファクロル セフメノキシム セフメタゾール セフォチアム セフォタキシム セフォペラゾン セフトリアキソン セフトチジム セフボドキシム ラタモキセフ フロモキセフ セフォペラゾン・スルバ クタム セフテラム	セフジニル セフピロム セフェピム セフォゾラン セフジトレン セフカペン セフジトレン		セフトロザン・タゾバク タム セフィデロコル
カルバペネム	<p>✓ 既存の抗菌薬を起炎菌に合わせて選択することが大切</p> <p>✓ 決して広域抗菌薬を使うことが最良の選択ではない</p>							レバクタ
ペネム								
ペプチド								
モノバクタム								
ホスホマイシン								
キノロン			ナリジクス酸		ノルフロキサシン オフロキサシン シプロフロキサシン	トスフロキサシン スパルフロキサシン レボフロキサシン	バズフロキサシン プリルフロキサシン モキシフロキサシン ガレノキサシン シタフロキサシン	ラスクフロキサシン
マクロライド		エリスロマイシン		ジョサマイシン	ロキタマイシン	クラリスロマイシン ロキシスロマイシン	アジスロマイシン	フィダキソマイシン
リンコマイシン				クリンダマイシン				
テトラサイクリン				ミノマイシン ドキシサイクリン				
アミノグリコシド		ストレプトマイシン カナマイシン		ゲンタマイシン トブラマイシン	アミカシン イセパマイシン	アルベカシン		
サルファ剤				ST合剤				
クロラムフェニコール		クロラムフェニコール						
グリコペプチド					バンコマイシン	テイコブラニン		
ストレプトグラミン							キヌプリステン・ダルボ プリステン	
オキサゾリジノン							リネゾリド	テジゾリド
リポペプチド							ダプトマイシン	
ケトライド							テリスロマイシン	
その他		コリスチン	メロニダゾール		ポリミキシンB			チゲサイクリン ベズロトクスマブ

抗菌薬適正使用：Antimicrobial Stewardship



- ✓ 既存の抗菌薬を起炎菌に合わせて選択することが大切
- ✓ 決して広域抗菌薬を使うことが最良の選択ではない

1. 感染症と抗菌薬
2. 5大感染症と抗菌薬適正使用
3. 血流感染症
4. C.difficile infection

- 感染症診療の流れを理解する〔フォーカス、微生物、抗菌薬〕
- 抗菌薬の特徴（スペクトル、移行性、副作用）を整理し、選択する
- TDMの適切な実施、適切な細菌検査の実施〔DS〕
- De-escalationを意識しする
- 不適切使用を減らし、耐性菌発現を抑える

感染症はどんな医療機関でも、どの診療科でも起こる疾患です。
今やチーム医療で取り組む時代です。
薬物治療の基本を押さえ、適正使用を意識した対応を目指しましょう

ご清聴いただきありがとうございました
今後ともよろしく願いいたします

